

Definizione di un protocollo per la standardizzazione d'impiego della RM nello studio della tubercolosi polmonare

DEFINITION OF A DIAGNOSTIC PROTOCOL STANDARD FOR PULMONARY TUBERCULOSIS, IN ORDER TO USE MRI FOR ITS INVESTIGATION

MARIA ROSELLA LONGO*, DANIELE DI BARTOLOMEO*, CHIARA IAPALUCCI*, VINCENZO SCHI-
NINÀ**, ELISA BUSI RIZZI**

*TSRM Dott. presso la UOC Diagnostica per Immagini Istituto Nazionale per le Malattia Infettive IRCC
"L.Spallanzani" Roma

**Dirigente Medico Radiologo presso la UOC Diagnostica per Immagini Istituto Nazionale per le Malattia Infettive
IRCC "L.Spallanzani" Roma

PAROLE CHIAVE: Rm, Tubercolosi, Polmone

KEY WORDS: Mri, Tuberculosis, Lung

ABSTRACT

Attualmente la tomografia computerizzata (TC) rappresenta il gold standard della diagnostica per immagini nello studio del polmone. Negli ultimi anni tuttavia si è verificato un crescente interesse per l'imaging di risonanza magnetica (RM) del parenchima polmonare. Gli studi pubblicati sull'argomento non sono numerosi ed il ruolo della RM nella diagnostica delle patologie polmonari deve ancora essere definito, non esistono infatti protocolli diagnostici standardizzati. Obiettivi: Standardizzare un protocollo diagnostico di RM dedicato allo studio della tubercolosi polmonare, che permetta alla tecnica di inserirsi nel suo iter diagnostico, sostituendo la TC in popolazioni selezionate. Materiali e metodi: La RM è stata eseguita in 50 soggetti con apparecchiatura da 1,5 T GE HD Signa Exciting, con imaging parallelo, mediante sequenze T2 dipendenti con soppressione del grasso e volumetriche T1 dipendenti in condizioni di base. Le immagini RM ottenute sono state comparate dagli specialisti in diagnostica per immagini con quelle ottenute mediante TC ad alta risoluzione, per verificare se e quali delle sequenze utilizzate permettessero di identificare la patologia polmonare tubercolare, dimostrando i suoi quadri di presentazione. La TC, utilizzata come tecnica di riferimento ed eseguita lo stesso giorno della RM, è stata effettuata con basso dosaggio (100 kV, 70 mAs), in condizioni di base. Risultati e conclusioni: L'evoluzione tecnica e la messa a punto di sequenze veloci hanno migliorato la qualità dell'immagine e la velocità del tempo di esecuzione degli esami di RM, anche se la risoluzione spaziale della tecnica rimane ancora inferiore rispetto a quella della TC. Il nostro studio ha dimostrato che attraverso l'utilizzo di un protocollo di studio dedicato, la RM fornisce immagini diagnostiche che possono essere utilizzate, per motivi protezionistici, come valida alternativa alla TC nella gestione della tubercolosi polmonare in popolazioni selezionate (bambini, donne in età fertile, quadri complessi, forme multi resistenti alla terapia), e che la RM si è rivelata superiore alla TC nell'identificazione della caseosi parenchimale e dell'impegno pleurico e linfonodale.

Computer Tomography (CT) is considered, in Radiology, the gold standard in lung diseases researching. Recently, an increasing interest for Magnetic Resonance Imaging (MRI) has been established as a radiation-free alternative to CT for lung parenchyma, due to its characteristics to discriminate tissues and for radiologic protection purposes. Studies published on the topic are modest, and the role of MRI in lung diseases must be explored further, diagnostic protocol standards being still deficient. Obj: define a diagnostic standard protocol for pulmonary tuberculosis, in order to use MRI for its investigation in selected patients. Methods: 50 patients with culture-proven pulmonary tuberculosis underwent chest HRCT as the standard protocol and were evaluated, within 24 hours after HRCT, by MRI. In details, HRCT technique, used as reference, was conducted with a low dosage (100 kV, 70 mAs) in basis condition. For MRI artifacts a 1.5 T HD Signa Exciting machine was used and parallel imaging developed using sequences T2 pondered by fat suppression and volumetric T1 pondered on axial planes in basis condition. Pulmonary abnormalities, their characteristics, location and distribution were analyzed by two readers who were blinded to the HRCT results. Results: Artifacts did not interfere with the diagnostic value of MRI. Both HRCT and MRI correctly diagnosed pulmonary tuberculosis and identified pulmonary abnormalities in all patients. There were no significant differences between the two techniques in terms of identifying the location and distribution of the lung lesions. MRI artifacts showed more rapid in execution and higher defined, though with a lower spatial resolution compared to those obtained by HRCT. Nevertheless, MRI allowed a better identification of parenchymal dishomogeneity, and pleural or nodal involvement. Conclusion: Technical development and the refinement of pulse sequences improve the quality and speed of MRI. In terms of identifying lung lesions, MRI achieves diagnostic performances comparable to those obtained by HRCT, but with a better and more rapid identification of pulmonary tissue abnormalities due to the excellent contrast resolution.

INTRODUZIONE

La Tubercolosi (TB), causata dal *Mycobacterium Tuberculosis*, viene trasmessa per via aerea attraverso goccioline di aerosol da 0,5 a 5 µm di diametro, da persone con malattia

attiva. Secondo il rapporto pubblicato nel 2010 dalla World Health Organization (WHO), l'incidenza della malattia è in lento ma progressivo declino, tuttavia, nonostante questi progressi, la tubercolosi, rimane una

sfida aperta: i nuovi casi nel 2009 sono stati 9,4 milioni, tra cui molte donne di età compresa tra i 15 e i 44 anni, per le quali la tubercolosi rappresenta una delle tre più diffuse cause di morte al mondo (13). Con-

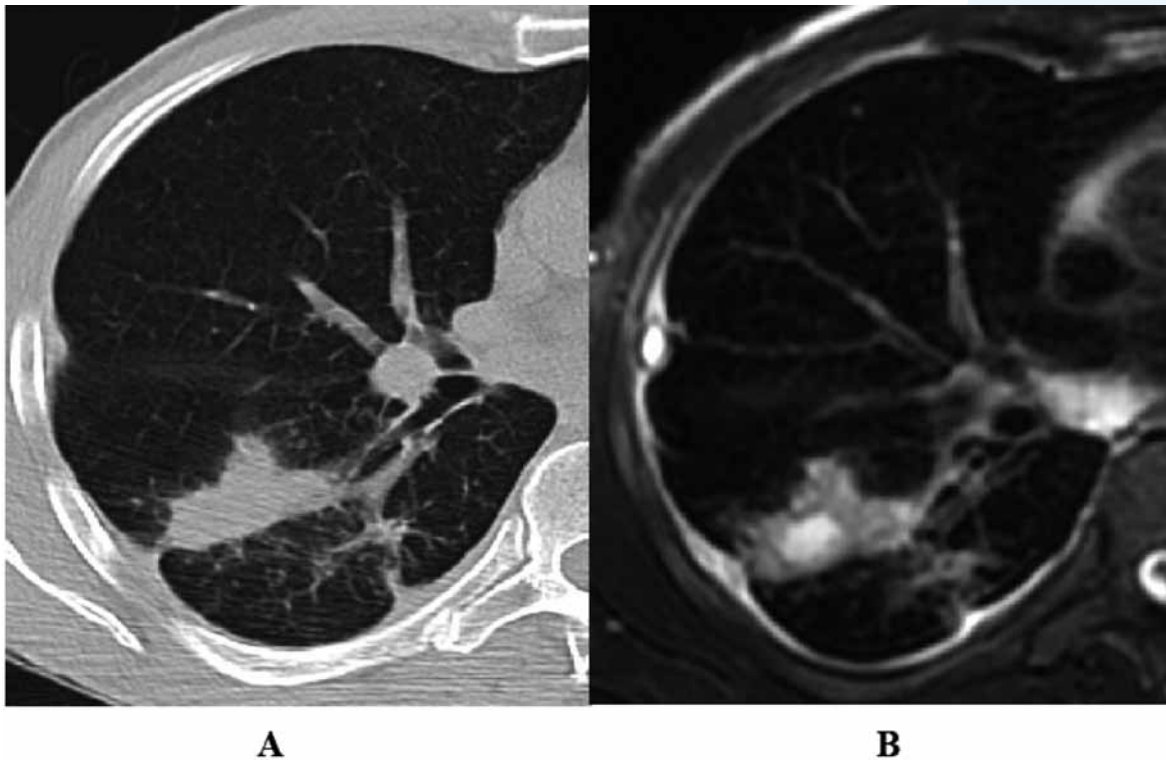


Figura 1. (A e B) A) HRCT mostra un consolidamento parenchimale B) RM con sequenza T2 dipendente in condizioni di base identifica un'area di necrosi colliquativa nel contesto del consolidamento, una minima quota di versamento pleurico, libero e staccato, e linfonodo mediastinico marcatamente iperintenso.

siderando proprio la giovane età dei soggetti affetti da tale patologia, i frequenti controlli radiologici a cui devono sottoporsi in corso di terapia, ed i noti effetti carcinogenetici delle radiazioni ionizzanti, nell'ottica della radioprotezione, abbiamo voluto verificare se fosse possibile elaborare un protocollo di RM idoneo allo studio della TB polmonare in popolazioni selezionate. Fino ad oggi lo studio del distretto toracico con RM è stato limitato da due importanti motivazioni, la bassa densità protonica dell'aria, che determina una bassa intensità del segnale polmonare, e le interfacce tra tessuto polmonare e aria contenuta negli alveoli, responsabili di artefatti da suscettibilità magnetica. In condizioni patologiche, tuttavia, quando l'aria normalmente contenuta nell'alveolo viene sostituita da sostanze come acqua e cellule infiammatorie, l'incremento della densità protonica consente alla RM di individuare la presenza di patologia polmonare. Questo ha rappresentato il presupposto dal quale è derivato il nostro studio.

Scopo

Abbiamo voluto verificare se fosse

possibile standardizzare un protocollo diagnostico di RM dedicato allo studio della tubercolosi polmonare in ambito clinico, che permettesse alla tecnica di inserirsi nell'iter diagnostico della malattia, sostituendo la TC in popolazioni selezionate (bambini, donne in età fertile, donne in gravidanza, pazienti allergici al mezzo di contrasto iodato), e nel monitoraggio della malattia.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato approvato dal comitato etico del nostro Istituto e tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato. Abbiamo arruolato 50 pazienti (donne 17, uomini 33, età mediana 47 anni, range 21-63 anni) che hanno effettuato una TC del torace a basso dosaggio, in condizioni di base e una RM del polmone. I criteri di arruolamento sono stati: (a) una radiografia standard del torace che dimostrasse la presenza di patologia polmonare, (b) tubercolosi polmonare microbiologicamente accertata, (c) assenza di controindicazioni all'esame RM (p. es. stimolatore cardiaco, impianti cocleari), (d) la RM effettuata a 24 ore dall'esame TC, per evitare che la terapia modifi-

casse i quadri evidenziati con TC. In tutti i soggetti è stata effettuata una HRTC con scanner Light Speed QX/i (General Electric Medical System, Milwaukee, Wis). Lo studio è stato ottenuto dagli apici alle basi (collimazione 1.5 mm, spacing 10 mm) utilizzando un filtro di ricostruzione dedicato al parenchima polmonare. Per ridurre la dose di radiazioni assorbita mantenendo la qualità diagnostica dello studio, i parametri di esposizione selezionati sono stati 70 mA e 120 kV. La RM è stata effettuata con un apparecchio da 1.5 T Signa Excite (General Electric Medical System, Milwaukee, Wis), con gradienti di 33 mT/m, slew rate di 120 mT/m/s e imaging parallelo che consente tempi di acquisizione ridotti, utilizzando una bobina phased-array a 6 canali che migliora il rapporto segnale/rumore. Gli esami sono stati acquisiti con sincronizzazione respiratoria e cardiaca secondo il seguente protocollo:

- Localizer 3 plane
- Calibration bh in espirio
- Assiale T2 FRFSE Tr FOV 42, NEX 4, 288 x 224, TE 90, TR 2500, ETL 14, BW 50, 5 mm / 2 mm

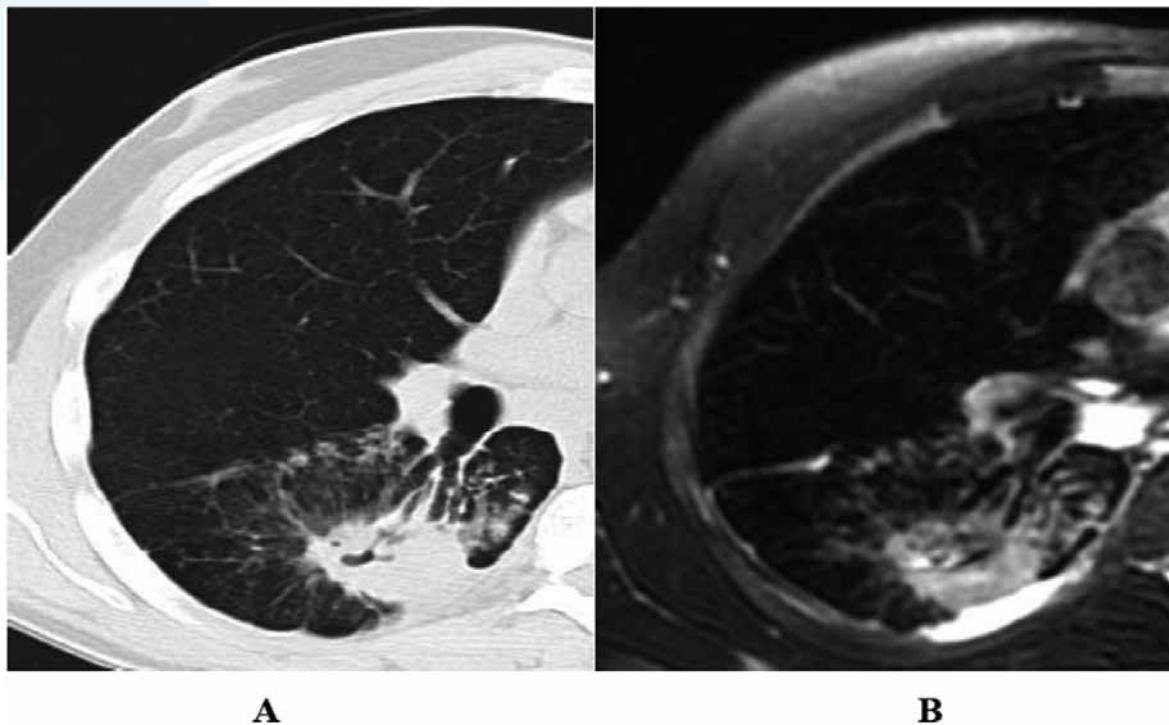


Figura 2. (A e B) A) HRCT mostra un infiltrato escavato B) RM con sequenza T2 dipendente in condizioni di base identifica altrettanto bene della TC l'infiltrato escavato, identificando una minima quota di versamento pleurico e linfonodo mediastinico marcatamente iperintenso.

- Coronale T2 FRFSE RT/FIESTA FOV 42, NEX 4, 288 x 224, TE 90, TR 2500, ETL 14, BW 50, 10 mm / 2 mm
- Assiale DWI 700 b value FOV 42, NEX 12, 128 x 128, TE 59, TR 3000, 5 mm / 2 mm
- Assiale LAVA T1 BH, FOV 40, 320 x 160, Flip Angle 12, BW 83,33, 5 mm, locs per slab 54 Trigger Respiratorio

Abbiamo scelto di effettuare lo studio in espirazione, perché nella fase dell'espriro l'intensità di segnale cresce al ridursi della quota aerea presente nel polmone, e in diastole quando la pulsazione è meno vigorosa per ridurre gli artefatti da pulsazione (8,10,12). Abbiamo, inoltre, adottato le sequenze con soppressione del grasso perché, annullando il segnale proveniente dal tessuto adiposo della parete anteriore del torace si riducono gli artefatti ghost (10) e si incrementa il segnale proveniente dai fluidi. Lo studio dell'intero polmone è stato effettuato in circa 120 sec. Considerando anche il posizionamento, il tempo di permanenza in sala del paziente RM è stato di circa 15 minuti.

ANALISI DELLE IMMAGINI

Tutte le immagini sono state rese anonime e esaminate direttamente sugli schermi di un sistema di archiviazione digitale delle immagini (PACS 5.1 Kodak, Rochester, NY, USA, pixel 2048 x 2560, display gradation 1021 (10-bit), maximum brightness 750cd/m², LCD display device 54 cm) con finestra dedicata allo studio del parenchima polmonare e del mediastino. Ai lettori è stato chiesto di analizzare le immagini considerando la presenza, la sede e l'estensione dei segni della tubercolosi polmonare. In accordo con le definizioni standardizzate della semeiotica TC, il consolidamento è stato definito come un aumento omogeneo della densità parenchimale; il nodulo è stato definito come una lesione rotondeggiante con diametro inferiore o pari a 3 cm; il vetro smerigliato è stato definito come un aumento della densità parenchimale di entità tale da non oscurare i margini broncovascolari; la cavitazione è stata definita come una raccolta aerea abnorme, con spessore parietale maggiore di un 1 mm; i linfonodi

sono stati considerati ingranditi se il loro asse corto era pari o superiore a 1 cm. Sono stati inoltre rilevati: la presenza di impegno interstiziale; versamento pleurico; adenopatie mediastiniche. Questi stessi criteri semeiologici sono stati adottati anche per la valutazione della RM. Due radiologi (V.Schininà e E.Busi Rizzi, con 10 anni di esperienza in RM e 25 in imaging toracico), all'oscuro dei risultati TC per evitare errori interpretativi, hanno valutato indipendentemente tutti gli esami RM e TC. Successivamente, le RM sono state comparate con le TC per verificare la presenza, la distribuzione e le caratteristiche delle alterazioni in analisi. In caso di discordanza tra tecniche, i lettori hanno riesaminato gli esami per decidere quale fosse quella migliore nella valutazione del segno. Gli artefatti RM sono stati graduati come minimi, quando scarsamente identificabili, moderati, quando ben identificabili senza che incidessero sulla qualità diagnostica, e severi, quando la qualità diagnostica veniva compromessa dalla loro presenza. Nell'identificazione di ciascun segno abbiamo applicato un punteggio uti-

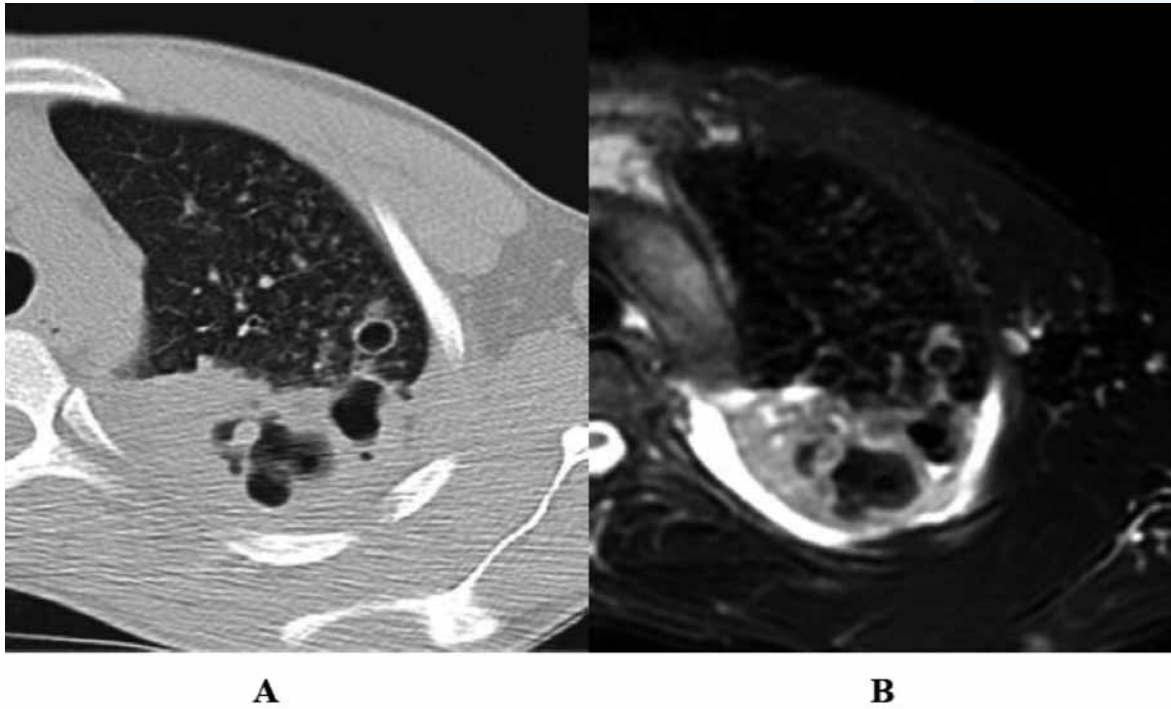


Figura 3. (A e B) A) HRCT mostra un consolidamento parenchimale escavato B) RM con sequenza T2 dipendente in condizioni di base identifica meglio della TC la necrosi caseosa nel contesto del consolidamento, i livelli idroaerei ed il versamento pleurico.

lizzando la seguente scala di certezza relativa: 0 = sicuramente negativo, 1 = probabilmente negativo, 2 = indeterminato, 3 = probabilmente positivo, 4 = sicuramente positivo. Per valutare l'estensione della malattia,

ciascun polmone è stato diviso in tre zone: superiore (al di sopra della carena); media (tra la carena e il piano passante per le vene polmonari) e inferiore (al di sotto del piano passante per le vene polmonari), per un

totale di 6 zone per paziente. Ogni zona è risultata costituita approssimativamente dallo stesso numero di scansioni TC e RM. L'estensione dell'impegno polmonare è stato valutato con la seguente scala: 0 =

HRTC	Punteggio RM	Punteggio RM				
		0	1	2	3	4
Consolidamento	52					52
Caseosi	Non identificata					4
Escavazione	39					39
Vetro smerigliato	6			2	1	4
Noduli	43					43
Albero in fiore	33					29
Interstiziopatia	14			1	4	13
Linfonodi	(Asse corto > 10 mm) 38					56
Edema	Non identificato					50
Necrosi colliquativa	Non identificata					2
Pleuropatia	10					21

0 = sicuramente negativo
 1 = probabilmente negativo
 2 = indeterminato
 3 = probabilmente positivo
 4 = sicuramente positivo

Tabella 1. Aspetti semeiologici in 60 esami HRTC e RM

Localizzazione	0		1		2		3		P
	TC	RM	TC	RM	TC	RM	TC	RM	
Polmone destro									
Campo superiore	224	224	33	33	3	3	32	24	0.79 (ns)
Campo medio	48	48	33	24	40	24	16	16	0.40 (ns)
Campo inferiore	265	249	40	57	8	9	9	10	0.31 (ns)
Polmone sinistro									
Campo superiore	116	116	40	40	48	48	182	182	1 (ns)
Campo medio	24	24	24	24	32	24	74	83	0.64 (ns)
Campo inferiore	99	88	107	116	40	32	16	25	0.27 (ns)

0 = nessun interessamento

1 = <25%,

2 = 25%-50%,

3 = >50%.

Tabella 2. Localizzazione e percentuale dell'impegno polmonare nelle scansioni di 60 esami TCAR e MR

nessun impegno; 1 = impegno < al 25%; 2 = impegno compreso tra il 25% e il 50%; 3 = impegno > del 50%. Abbiamo successivamente sommato, per ogni zona e per tutte e due le tecniche, tutte le scansioni con lo stesso punteggio (Tab.1).

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione 11 del programma SPSS/PC (SPSS, Chigago, Ill). E' stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0.05. La variabilità interosservatore, nell'interpretazione della RM polmonare, è stata calcolata, separatamente per ogni segno, con la K statistica. La forza di accordo è stata valutata come segue: ottimo accordo se $k > 0.81$, buono con k tra 0.80 e 0.61, moderato se compreso tra 0.61 e 0.41. In caso di discrepanza nell'assegnazione dei punteggi si è raggiunto un consenso. La K statistica è stata utilizzata anche per analizzare la concordanza tra TC e RM nell'identificazione di ciascun segno; i risultati di questa analisi sono stati distinti in positivi o negativi. Per comparare la concordanza tra RM e TC nell'identificare l'estensione della patologia è stato utilizzato il test del chi-quadro.

Risultati

L'accordo tra gli osservatori nell'interpretazione della RM polmonare è stato ottimo per ogni segno ($k =$

0.98- 0.86). Sono stati identificati artefatti trascurabili in 48 esami RM (48/60 80%), e minimi in 12 (12/60 20%); in tutti i casi questi artefatti non hanno alterato la qualità diagnostica dell'esame. In tutti gli esami è stata rilevata la presenza di alterazioni patologiche (Tab.1), mai miliariche né calcifiche. TC e RM sono risultati sovrapponibili nell'identificazione di consolidamenti, noduli e escavazioni, con un valore K di 1. In 4 pazienti la RM ha rilevato la presenza di una componente caseosa nel contesto di un consolidamento, apprezzabile come aspecifica ipodensità in TC. Con la RM abbiamo rilevato la presenza di iperintensità relativa alla presenza di un coinvolgimento pleurico nel 35% dei casi (21/60 esami), coinvolgimento dimostrato con TC solo nel 17% dei casi (10/60 esami), sotto forma di versamento libero o saccato. Nel 23% degli esami di RM (14/60 esami) sono stati individuati ingrandimento e/o segnale alterato a carico dei linfonodi mediastinici. Con la HRCT, effettuata senza somministrazione di mdc iv, l'impegno linfonodali, valutabile solo come aumento delle dimensioni, è stato segnalato solo nel 16% dei casi (10/60 esami). Nei rimanenti 4 pazienti i lettori non hanno rilevato mediante TC la patologia linfonodale evidenziata come iperintensità di segnale dalla RM, neppure dopo una revisione epicri-

tica in consenso, in quanto l'asse corto dei linfonodi si era mantenuto inferiore al centimetro. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nel confronto tra TC e RM nella valutazione dell'estensione di malattia (Tab.2).

DISCUSSIONE

Attualmente, la TC più economica, più facilmente accessibile, con tempi più brevi di esame, riveste un ruolo acclarato nell'iter diagnostico delle patologie polmonari. Ma, la dose di radiazioni ionizzanti assorbite, anche con i protocolli a basso dosaggio non è mai trascurabile. Molti studi (4,5,8,9,10) dimostrano che la RM è in grado di identificare le anomalie polmonari. In accordo con i dati della letteratura, anche la nostra esperienza dimostra che nell'ambito della patologia polmonare, in particolare per quanto riguarda la tubercolosi, la RM produce risultati eccellenti. Infatti, basandosi sul confronto tra le singole scansioni, la capacità d'identificazione di consolidamenti, noduli e cavitazioni è la stessa in TC e RM. Relativamente alla maggiore di risoluzione di contrasto la RM si è rivelata superiore alla TC nella dimostrazione della pleuropatia, infatti ha identificato le alterazioni pleuriche prontamente e in percentuale più elevata rispetto alla TC (35% vs 17%), rilevando con facilità anche i versamenti di entità

assai limitata, sia liberi che saccati e dimostrando il coinvolgimento pleurico anche nelle fasi iniziali, fenomeno mai osservato in TC. Sempre in rapporto alla maggiore risoluzione di contrasto la RM ha identificato con maggiore immediatezza e meglio rispetto alla TC il coinvolgimento linfonodale e la caseosi parenchimale.

CONCLUSIONI

L'ottimizzazione della tecnica ci ha permesso la standardizzazione del-

l'esame RM con definizione di protocolli di studio utilizzabili nella pratica clinica, mediante i quali identificare e monitorare l'evoluzione delle flogosi polmonari tubercolari. Basandoci sulla nostra esperienza, la RM consente di identificare gli elementi semeiologici elementari della patologia polmonare e di valutare l'evoluzione della malattia, rivelandosi strumento efficace nello studio della tubercolosi polmonare. Riteniamo pertanto che la RM possa

essere proposta come tecnica alternativa alla TC in gruppi selezionati di pazienti come bambini, donne in età fertile, gravide, soggetti con pregressa reazione avversa al mezzo di contrasto iodato endovenoso e può essere inserita nell'iter diagnostico e nel monitoraggio di quelle flogosi polmonari che richiedono frequenti controlli per valutare l'efficacia della terapia.

BIBLIOGRAFIA

- Berthezene Y, Vexler V, Kuwatsuru R, Rosenau W, Muhler A, Clement O et al. Differentiation of Alveolitis and Pulmonary Fibrosis with a Macromolecular MR Imaging Contrast Agent. *Radiology* 1992;185:97-103.
- Busi Rizzi E, Schininà V, Gentile FP, Bibolino C. Reduced computed tomography radiation dose in HIV-related pneumonia: effect on diagnostic image quality. *Clin Imaging*. 2007; 31(3):178-184.
- De Backer AI, Mortelè KJ, Van Den HEuvel E, Vanschoubroek JJ, Kockx MM, Van de Vyvere M. Tuberculous Adenitis: Comparison of CT and MRI Findings with Histopathological Features. *Eur Radiol* 2007; 17:1111-1117.
- Eibel R, Herzog P, Dietrich O, Rieger CT, Ostermann H, Reiser M, Schoenberg S. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Pneumonia. *Radiology* 2006;46:272-274.
- Eibel R, Herzog P, Dietrich O, Rieger CT, et al. Pulmonary Abnormalities in Immunocompromised Patients: Comparative Detection with Parallel Acquisition MR Imaging and Thin-Section Helical CT. *Radiology* 2006;241:880-891
- Herold CJ, Kuhlmann JE, Zerhouni EA. Pulmonary Atelectasis: Signal Patterns with MR Imaging. *Radiology* 1991;178:715-720.
- Knisely BL, Broderick LS, Kuhlman JE. MR Imaging of the pleura and Chest Wall. *Magn Reson Imaging clin N Am* 2000; 8:125-41.
- Leutner CC, Gieseke J, Lutterbey G, Kuhl CK, et al. MR Imaging of Pneumonia in Immunocompromised Patients: Comparison with Helical CT. *AJR* 2000;175:391-397
- Lutterbey G, Gieseke J, von Falkenhausen M, Morakkabati N, Schild H. Lung MRI at 3.0T: A Comparison of Helical CT and High-Field MRI in the Detection of Diffuse Lung Disease. *Eur Radiol* 2005;15:324-328.
- Lutterbey G, Grohè C, Gieseke J, von Falkenhausen M, et al. Initial Experience with Lung-MRI at 3.0T: A Comparison with CT and Clinical Data in the Evaluation of Interstitial Lung Disease Activity. *E J Radiol* 2007;61:256-261.
- McFadden RG, Carr TJ, Mackie IDF. Thoracic Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of HIV-1/AIDS Pneumonitis. *Chest*;1992;101:371-374.
- Puderbach M, Hintz C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biedere J. MR Imaging of the Chest: A Practical Approach at 1.5 T. *E J Radiol* 2007;64:345-355.
- WHO, [Global Tuberculosis Control 2010](#).